AVIS DE LA COMMISSION

Réunion n°15 du 19 février 1997

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 3 ans

par arrêté du 18 mars 1994 - (J.O. du 26 mars 1994)

CLOPIXOL 10 mg, comprimés enrobés (B/30)
CLOPIXOL 25 mg, comprimés enrobés (B/30)
CLOPIXOL à 2 pour cent, solution buvable, flacon de 20 ml
CLOPIXOL à action prolongée 200 mg/ml, solution injectable, ampoule de 1 ml (B/1)

Laboratoires LUNDBECK

zuclopenthixol

Liste I

Date de l'AMM : 23 avril 1987

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Principe actif :

Le principe actif de ces spécialités est le zuclopenthixol.

Originalité :

Le zuclopenthixol est commercialisé sous 3 formes disponibles en officine: comprimés, solution buvable et solution injectable IM à action prolongée.

Le CLOPIXOL existe également en présentations à action semi-prolongée réservées à l'usage hospitalier (solution injectable IM 50 mg, ampoules de 1 ml (B/5) et solution injectable IM 100 mg, ampoules de 2 ml (B/5). L'originalité de cette forme galénique à action semi-prolongée lui confère un intérêt particulier dans les états psychiatriques aigus en assurant la mise en place d'un traitement neuroleptique sédatif ayant à la fois une action suffisamment rapide et une durée semi-prolongée de l'ordre de 3 jours.

Indications thérapeutiques :

* *formes orales*

Syndromes paranoïdes schizophréniques, délires chroniques, psychoses hallucinatoires, paranoïas.

Etats d'agitation psycho-motrice au cours des schizophrénies, des états maniaques, de certains états démentiels et des oligophrénies.

Déséquilibres psychopathiques graves

* *forme injectable à action prolongée*

Psychose schizophrénique paranoïde avec "éléments positifs" (productifs).
Délire chronique (en particulier psychose hallucinatoire chronique).
Délire paranoïaque, déséquilibre psychopatique grave avec ou sans alcoolisme.
Certaines oligophrénies et psychoses de l'enfant.

Posologie :

* *formes orales*

La posologie doit être strictement adaptée à chaque cas.

1) Patients hospitalisés en phase aiguë

la posologie sera progressivement augmentée par paliers de 10 à 20 mg : dans certains cas, elle sera de 10 à 50 mg. La posologie moyenne se situe entre 50 et 100 mg mais elle pourra atteindre 200 mg en fonction de l'état du patient.

2) Patients ambulatoires - psychoses chroniques

Traitement d'entretien : 20 à 50 mg par jour

3) Etats d'agitation et de confusion chez les patients âgés

La forme gouttes est particulièrement utile chez les sujets âgés : 5 mg (5 gouttes) par jour à administrer en fin de journée. En cas de besoin, la dose peut être augmentée à 10-20 mg par jour (10 à 20 gouttes ou 2 comprimés à 10 mg).

4) Oligophrénies

10 à 50 mg par jour.

* *forme injectable à libération prolongée*

La posologie doit être strictement adaptée à chaque cas.

Le CLOPIXOL à action prolongée s'administre exclusivement par voie intramusculaire profonde dans le quadrant supérieur externe du muscle fessier (ne jamais utiliser la voie veineuse).

Comme avec tous les solutés injectables à excipient huileux, il est recommandé d'employer des seringues en verre.

En règle générale :

On commence le traitement par l'administration d'une dose de 100 mg (1/2 ml) et, d'après la réponse thérapeutique obtenue, on injecte une deuxième dose de 100-200 mg (1/2 ml - 1 ml) ou davantage, après une semaine ou plus tard.

Lors du passage du CLOPIXOL oral au CLOPIXOL à action prolongée par voie intramusculaire, on peut s'inspirer, à titre indicatif, du rapport suivant : 5 à 8 fois la dose orale journalière en mg toutes les 2 semaines.

(Réduire graduellement la dose orale au cours de la semaine qui suit la première injection).

Injections suivantes : adapter la dose et l'intervalle en fonction de l'effet thérapeutique obtenu et des éventuels effets indésirables.

Pour la majorité des patients, la dose varie de 200 à 400 mg (1 à 2 ml) toutes les deux à quatre semaines.

Chez certains patients, des doses plus élevées ou des injections plus rapprochées peuvent être nécessaires.

Lorsque le volume à injecter dépasse 2 ml, il convient de le répartir en deux injections dans chacune des deux fesses à des endroits différents.

II - RAPPEL DES CONDITIONS D'INSCRIPTION ET DES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis de la Commission des 25 novembre 1987, 23 mars 1988, 19 janvier 1989 et 9 juin 1993

Il avait été souhaité par la Commission de la Transparence que les traitements initiés en milieu hospitalier puissent être poursuivis en médecine ambulatoire, lors du réexamen de la forme injectable retard le 19 janvier 1989.

Le 9 juin 1993, lors du réexamen en vue de l'inscription sur la liste Sécurité Sociale des 4 présentations déjà agréées aux collectivités, la Commission avait rappelé que le dossier clinique avait permis d'établir l'efficacité du CLOPIXOL dans les psychoses productives et hallucinatoires à une posologie de 10 à 100 mg.

Il avait été noté que la forme retard à action prolongée est bien adaptée aux traitements chroniques et était susceptible de favoriser l'observance dans le cadre de la prévention des rechutes.

En administration quotidienne, dans les formes aiguës, CLOPIXOL a montré une efficacité et une tolérance globalement comparables à l'halopéridol, médicament de référence. En traitement d'entretien, la forme retard a été considérée comme comparable à flupentixol.

La Commission avait également considéré que le service médical rendu par CLOPIXOL était du même ordre que celui rendu par SOLIAN / ROXIAM.

En ce qui concerne la forme gouttes buvables, un conditionnement complémentaire en flacon de 10 ml, mieux adapté aux posologies utiles en psycho-gériatrie (de l'ordre de 5 mg/jour) avait été demandé.

Par conséquent, la Commission avait émis un avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans toutes les indications thérapeutiques de l'AMM.

III - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC

N : Système nerveux
05 : Psycholeptiques
A : Antipsychotiques
F : Dérivés du thioxanthène
05 : Zuclopenthixol

Classement dans la nomenclature ACP

N : Système nerveux central
C17 : Troubles psychiques
P1 : Neuroleptiques
P1-4 : Thioxanthènes

Médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Les médicaments à même visée thérapeutique sont tous les médicaments neuroleptiques.

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Depuis la commercialisation de CLOPIXOL, une autre alternative thérapeutique est apparue: la rispéridone(RISPERDAL des laboratoires JANSSEN CILAG aux dosages 1 et 2 mg).

IV - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Conditions réelles d'utilisation

En l'absence de données issues des panels, les conditions d'utilisation de CLOPIXOL ont été évaluées par le laboratoire à l'aide d'une **enquête d'opinion** réalisée auprès de 70 psychiatres, utilisant ce médicament sous ses 3 formes.
Les informations recueillies confirmeraient l'utilisation du produit dans les indications de l'AMM surtout dans les psychoses schizophréniques productives paranoïdes et dans les états maniaques.

La posologie du CLOPIXOL per os et celle du CLOPIXOL AP correspondent aux posologies de l'AMM.
Toutefois, dans la mesure où de telles enquêtes ont une méthodologie peu rigoureuse et de plus, compte-tenu du fait qu'il s'agit d'une analyse intermédiaire, ces résultats ne peuvent être qu'indicatifs.

Une **étude comparative versus HALDOL** a été également menée et ne montre pas de différence entre les deux produits sur le plan thérapeutique et en terme de tolérance neurologique.

Réévaluation du service médical rendu

Compte tenu de la nature des indications thérapeutiques de CLOPIXOL, de son rapport bénéfice/risque et des autres thérapies disponibles, le service médical rendu par CLOPIXOL justifie le maintien de sa prise en charge.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

Conditionnement :

Les conditionnements des formes orales en comprimés et injectables sont adaptés aux conditions de prescription.

Pour la forme gouttes buvables, il serait souhaitable de disposer d'un conditionnement complémentaire en flacon de 10 ml mieux adapté à la posologie la plus basse de l'AMM chez le sujet âgé.

Taux de remboursement : 65 %